



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CARACTERÍSTICAS DE
PACIENTES CON
MIOCARDIOPATIA DILATADA CON
SEGUIMIENTO EN HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO DR.
FEDERICO GOMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

Dr. Adrián García Canales



TUTORES:

Dra. Rosario Becerra Becerra
Dr. Julio Erdmenger Orellana
Dr. Horacio Márquez Gonzalez



CD. DE MÉXICO FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JULIO ERDMENGER ORELLANA
JEFE DE SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL INTANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ



DRA. ROSARIO BECERRA BECERRA
TUTOR DE TESIS



DR. HORACIO MARQUEZ GONZALEZ
ASESOR METODOLOGICO

DR SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO

INDICE

1. Dedicatoria.....	4
2.- Antecedentes.....	5
a) Miocardiopatía Dilatada.....	5
b) Fisiopatología	7
c) Presentación clínica	7
d) Pronostico	8
e) Manejo Médico	8
f) Manejo de insuficiencia Cardíaca	9
g) Manejo Antiarrítmico	10
3.- Planteamiento del Problema.....	12
4.- Justificación.....	13
5.- Objetivos.....	14
6.- Sujeto, Material y Métodos.....	15
7.- Definición y Clasificación de Variables.....	16
8.- Análisis de Datos.....	17
9.- Factibilidad y aspectos éticos.....	18
10.- Resultados.....	19
a) Distribucion Edad	20
b) Distribucion Residencia	21
c) Distribucion genero	22
d) Distribucion manejo	22
e) Distribucion mortalidad	23
11.- Discusión.....	25
12.- Conclusiones.....	26
13.- Limitación del estudio.....	27
14.- Cronograma de actividades.....	28
15.- Anexos.....	29
16.- Bibliografía.....	30

1. DEDICATORIA

La presente Tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas leyendo, opinando, corrigiendo, teniéndome paciencia, dando ánimo, acompañando en los momentos de crisis y de felicidad.

Agradezco a la Dra. Rosario Becerra Becerra, por haber confiado en mi y por la dirección de este proyecto, por su paciencia, disposición y atenta lectura de este trabajo.

A todos mis maestros que hicieron lo mejor para que estos tres años pudiera aprovechar al máximo sus enseñanzas, por cargarnos en sus hombros y hacernos sentir que con ellos somos grandes.

A mis queridos compañeros que me apoyaron y me permitieron entrar en sus vidas, durante estos tres años de convivir dentro y fuera del hospital, por compartir conmigo tristezas y alegrías, por ser mi familia, Fabián, Vincenzo, Gaby y Sofy, gracias.

En memoria de mis padres, a mis hermanos que me acompañaron en esta aventura que significó la especialidad en Terapia Intensiva, por entender mis ausencias y mis malos momentos, por estar pendiente de mí y hasta hoy siguen dándome ánimo para terminar este proceso, gracias.

A Alex, Fer, Bernardo, Karlita y Manolo por hacer estos meses más llevaderos, por ser mi soporte en momentos de crisis, muchas gracias.

A todos mis nuevos compañeros y amigos que encontré en el camino, y poco a poco forman parte importante de mi vida, que hicieron que estos años fueran más llevaderos, mil gracias.

2. ANTECEDENTES:

Marco Teórico:

Las Miocardiopatías (MC) en la edad pediátrica son un grupo de enfermedades raras, con una incidencia anual de 1.1 a 1.5 por cada 100 000, dilatada (MD) e hipertrófica (MH) son por mucho las miocardiopatías más frecuentes, seguidas por miocardiopatía restrictiva (MR), miocardiopatía no compactada (MNC) y displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD). Las MC en la edad pediátrica suelen ser secundarias a anomalías coronarias, taquiarritmias, exposición a tóxicos, virus, así como otros trastornos musculares. Aunque en la gran mayoría de los casos no se logra identificar una causa.

Ocupan el segundo lugar como causa de falla cardíaca después de las cardiopatías congénitas, y al igual que estas presentan una alta mortalidad, dentro de los primeros dos años de presentación, la normalización de la función cardíaca ocurre en el 20% de los pacientes, 40% mueren en espera de trasplante cardíaco, y un número muy pequeño de pacientes alrededor del mundo tienen acceso y son sometidos a dispositivos de asistencia ventricular.¹

La American Heart Association (AHA) adopta la clasificación basada en primer lugar en las características fenotípicas, y luego en las causas genéticas y no genéticas¹.

Además de los fenotipos estándar de MCD, MCH, MCR, MNC Y DAVD, se presenta una categoría "mixta" en los niños, y es un reconocimiento explícito de la superposición fenotípica que confunde los intentos de una categorización más específica. Por ejemplo, la MCH puede asociarse con hipocinesia grave en recién nacidos con trastornos mitocondriales, y la MCH sarcomérica puede pasar a MCD. La MNC puede verse aislada o en combinación con otros fenotipos (MCD / MCH o MNC / MCD). La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho rara vez se diagnostica en el grupo de edad pediátrica. Debemos recordar que en el espectro de MC puede existir estudios genéticos que apunten hacia un tipo específico de MC y estas tener un comportamiento fenotípico diferente.²

El registro de MC en pediatría fue fundado por los institutos nacionales de salud y es el único registro en Norteamérica, en dicho registro las MCD y MCH son los fenotipos más comunes con una incidencia anual de 0.57 y 0.47 por cada 100 000 niños, MCR tiene una incidencia de 0.03-0.04 por cada 100 000 niños, y ocupa el 4.5% de las MC en pediatría, el MNC ocupa el 4.8% de las miocardiopatías, pero existe una variedad mixta de MNC y MCD esta incidencia mixta puede alcanzar hasta el 59% de los casos, ya que al aplicar los criterios diagnósticos esta entidad se diagnostica con mayor frecuencia que en el pasado³

Miocardiopatía dilatada

La MCD es la principal forma de MC, y motivo pre dominante para requerir un trasplante cardíaco (TC), tanto en niños como en adultos. Se caracteriza por la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo (VI) asociado a disfunción sistólica, y grosor normal (o disminuido) de las paredes ventriculares. Es importante descartar una causa que pueda estar asociada a la dilatación y disfunción ventricular, como anatómica, con alteración de la pre o post carga (ej. insuficiencia mitral o coartación aórtica), o isquémica (ej. anomalías coronarias). Si el fenotipo morfo-funcional se mantiene luego de tratada la condición hemodinámica o anatómica, es posible concluir que se trata de una MCD⁴

La incidencia anual de las MC es de 1.1-1.2 casos por cada 100.000 niños desde recién nacidos hasta los 18 años. La incidencia de MCD es de 0.57 casos por cada 100.000 niños, siendo mayor en hombres que en mujeres (0,66 vs 0,47 casos por 100.000), en raza negra (0.98 vs 0.46 casos por 100.000), y en lactantes en comparación con mayores de 1 año (4,4 vs 0,34 casos por 100.000).

Las causas de MCD pueden ser múltiples y se clasifican en primarias y secundarias. Las MCD primarias son principalmente idiopáticas o familiares- genéticas. Las MCD secundarias se caracterizan por tener una causa potencialmente tratable y por comprometer múltiples órganos y sistemas, no sólo el corazón. Por otro lado, para que una MCD sea clasificada como primaria es necesario haber descartado las causas secundarias.

Entre el 35 y 40% de las MCD de causa genética se deben a mutaciones en genes que codifican proteínas sarcoméricas principalmente proteínas de banda Z, en el 35 a 48% de las MCD tienen evidencia de infección viral documentada por biopsia cardíaca, Parvovirus B19, Influenza, Epstein Barr, HIV, coxsackie, herpes y adenovirus fueron identificados en miocardios biopsiados.⁵

La MCD familiar ocurre en 30% a 48% de los casos, con herencia de predominio autosómica dominante, existiendo también la forma autosómica recesiva, ligada a X, y mitocondrial. Los genes causantes codifican 2 subgrupos de proteínas mayores: proteínas del citoesqueleto y del sarcómero. Las proteínas del citoesqueleto identificadas incluyen distrofina, desmina, lamina A/C, S-sarcoglican, B-sarcoglican, titina, metavinculina. En las proteínas sarcoméricas los mismos genes responsables de MCH pueden estar involucrados, incluyendo cadena pesada de B-miosina, proteína C ligada a miosina, actina, tropomiosina, y troponina cardíaca T y C. Un nuevo grupo de genes sarcoméricos ha sido identificado, los que codifican proteínas del disco-Z, y de canales iónicos.

En pacientes con enfermedades neuromusculares las MC son causa de importante morbilidad y mortalidad. Especial importancia tienen las distrofias musculares de Duchenne (DMD) y Becker (DMB); la DMB es una miopatía de menor gravedad que la DMD, con mayores posibilidades de deambular después de la adolescencia. Un 60%-75% de pacientes con DMB desarrolla MCD a partir de los 20 años de edad, siendo la miocardiopatía la principal causa de muerte en estos pacientes. Ambas afectan el gen de la distrofina ("distrofinopatías") que se encuentra en el brazo corto del cromosoma X; la herencia es de tipo recesiva ligada a X. El síndrome de Barth es una enfermedad que afecta las mitocondrias a través de un defecto en la cardiolipina. Se presenta típicamente en lactantes de sexo masculino con neutropenia, acidosis, insuficiencia cardíaca, y arritmias. Se produce por mutaciones en el gen tafazina y se asocia a diferentes MC, incluyendo MCD, MCH, y MCNC. El síndrome de Emery-Dreifuss es causado por una mutación en el gen LMNA y se presenta como miopatía asociado a MCD.⁶

Las causas inflamatorias pueden ser infecciosas o no infecciosas, siendo estas últimas muy raras. En niños la miocarditis viral es la principal causa de MCD inflamatoria. Distintos virus pueden ser identificados como causa de miocarditis mediante PCR de genoma viral en sangre, secreciones respiratorias, o tejido miocárdico obtenido por biopsia; actualmente los virus más comúnmente relacionados a miocarditis son adenovirus, enterovirus, parvovirus, herpes virus 6, influenza A y B, varicela zoster, citomegalovirus, y virus Epstein-Barr. El diagnóstico de miocarditis requiere un estudio diagnóstico completo que incluya además de electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma, con confirmación de inflamación y daño miocárdico, y poder atribuir la inflamación a supuesta infección viral. Esto requeriría la realización de una biopsia miocárdica, método no exento de riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, con además falsos negativos por inflamación regional. Actualmente como método alternativo se utiliza la resonancia magnética cardíaca, basada en los criterios de Lake Louise para miocarditis.

Otra causa a considerar de MCD es cardiotoxicidad en niños que sobreviven a tratamientos de cáncer, ya sea por uso de antraciclinas y/o radioterapia, especialmente a mayor dosis acumulativa y a menor edad.⁷

El diagnóstico de MCD idiopática es por exclusión, y se estima que ocurre en el 50% a 70% de los casos, proporción que disminuye en la medida que algunas se reclasifican como familiares-genéticas; no existe una característica morfológica o funcional que permita diferenciar una forma idiopática de una familiar. Tampoco existen diferencias en supervivencia en la población pediátrica entre ambas formas de MCD. La evaluación genética es importante en el estudio y clasificación de todas

las MC en Pediatría, ya que 42%-50% de los casos puede tener un origen genético, entendido como la presencia de algún miembro familiar de primer grado afectado, o un test positivo en un panel genético.⁸

Fisiopatología

En MCD la manifestación central es de disfunción sistólica ventricular, dilatación de las cavidades cardíacas, remodelamiento cardíaco, y frecuentemente insuficiencia mitral. A diferencia de adultos, en niños puede existir además compromiso biventricular. Los cambios hemodinámicos van asociados a activación del sistema neurohormonal (sistema nervioso simpático y vía renina-angiotensina-aldosterona) como mecanismo adaptativo. Las alteraciones en las condiciones de carga ventricular son beneficiosas en el corto plazo, pero con el tiempo determinan mayor remodelamiento cardíaco y deterioro en la función ventricular. El conjunto de cambios lleva a la aparición de síntomas y signos propios del síndrome conocido como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Presentación clínica

La presentación clínica de las MC en niños es variable y depende de la variedad y severidad del daño miocárdico, la falla cardíaca es la manifestación principal. En pacientes con MCD 75% a 80% presenta signos y síntomas de ICC, muchos de los cuales les pueden confundirse con patología habitual de la niñez como asma, dificultad para alimentarse, vómitos, mal incremento ponderal, y hepatomegalia en lactantes y niños menores. Niños mayores pueden presentar disnea y dolor abdominal, junto con hepatomegalia y evidencias de débito cardíaco comprometido. Las manifestaciones pueden variar desde pacientes asintomáticos a insuficiencia cardíaca aguda y shock cardiogénico. Un número importante de pacientes requiere hospitalización al momento del diagnóstico para estabilización y tratamiento de ICC. A diferencia de adultos, la hospitalización de niños por MCD e ICC se asocia a mayor morbilidad y mortalidad, y uso de terapia avanzada de estabilización cardíaca, incluyendo drogas vasoactivas, ventilación mecánica, y ocasionalmente dispositivos de asistencia circulatoria mecánica.⁹

Los exámenes habituales como radiografía de tórax y electrocardiograma (ECG) permiten adelantar el posible diagnóstico de MCD. La radiografía típicamente puede demostrar cardiomegalia y signos de congestión venosa pulmonar, incluyendo edema pulmonar en algunos pacientes. El ECG es inespecífico, pero puede haber taquicardia sinusal y cambios en el voltaje de los complejos QRS; algunos pacientes pueden presentar arritmias como taquicardia supraventricular o ventricular, o alteraciones en la conducción aurículo-ventricular. El hallazgo de cambios isquémicos incluyendo presencia de ondas Q profundas en derivadas I, aVL, y precordiales V4 a V6 obliga a descartar anomalías coronarias.

En la evaluación de un niño con ICC y sospecha de MC la herramienta diagnóstica principal es la ecocardiografía, ya que permite establecer el fenotipo cardíaco específico, el grado de severidad del compromiso funcional, y la evolución y respuesta a terapia médica. En pacientes con MCD el grado de disfunción y dilatación ventricular puede ser un importante predictor pronóstico. El fenotipo característico es dilatación de cavidades cardíacas izquierdas asociado a disfunción sistólica (dilatación hipoquinética); es clave por lo tanto en niños ajustar la medición de las cavidades cardíacas a la superficie corporal. Se define dilatación como la presencia de diámetro (o volumen) diastólico de ventrículo izquierdo (DDVI) y diámetro (o volumen) sistólico de ventrículo izquierdo (DSVI) por encima de 2 desviaciones estándar sobre el promedio normal ajustado por superficie corporal (> 2 valores Z). Los parámetros de función sistólica más comúnmente utilizados son la fracción de acortamiento (FA, rango normal 28%-38%), y fracción de eyección (FE, normal $> 55\%$). En todo primer diagnóstico de MCD, especialmente si se trata de lactantes, es fundamental descartar causas potencialmente tratables, como anomalía de las arterias coronarias, especialmente origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar, y lesiones obstructivas (especialmente coartación aórtica). Cuando la dilatación ventricular izquierda es importante puede

acompañarse de dilatación del anillo mitral determinando insuficiencia mitral y dilatación de la aurícula izquierda.¹⁰

Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica (BEM) se ha utilizado para confirmar el diagnóstico en algunas formas de MCD, aunque con las imágenes cardíacas mejoradas, la BEM se utiliza con menos frecuencia. En algunos contextos, por ejemplo, sobrecarga de hierro, amiloide y otros procesos infiltrativos, la biopsia miocárdica puede seguir siendo de gran utilidad. Las tasas de complicación con BEM oscilan entre el 1% y el 3%, y las complicaciones graves incluyen perforación y taponamiento. ocurren al 0,5%. La BEM se ha utilizado para evaluar la miocarditis y en el contexto de una insuficiencia cardíaca inexplicable. La naturaleza no uniforme de la enfermedad infiltrativa limita la sensibilidad de la biopsia de miocardio porque el tabique ventricular derecho es el objetivo de la toma de muestras. de las miocardiopatías genéticas, se prefieren las pruebas genéticas sobre la EMB. De las miocardiopatías genéticas, la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) puede ser evaluada por EMB, aunque trabajos más recientes sugieren que se pueden utilizar tipos celulares alternativos y más fácilmente accesibles para diagnosticar DAVD y evitar EMB^{11, 12}.

Examen familiar

La evaluación genética de la MCD debe comenzar con evaluaciones extensas y precisas de los antecedentes familiares del paciente, que involucren al menos 3 generaciones e incluyan antecedentes de miocardiopatía e historia de muerte súbita inesperada a una edad temprana (<35 años). Esta información orienta las pruebas genéticas, brindar una buena atención a los miembros de la familia y ayudar en la interpretación de los resultados y ayudar a identificar a los familiares en riesgo de enfermedad.¹³

Pronóstico

El pronóstico en niños con MCD es pobre. La probabilidad de fallecer o requerir trasplante varía según las características de cada paciente, sin embargo, no existen estudios de estratificación de riesgo. Algunas series han identificado 3 factores de buen pronóstico: menor edad, mayor FA o FE al momento del diagnóstico, y el antecedente de miocarditis. De manera similar se ha establecido como de mayor riesgo el debutar con clínica de ICC, edad mayor a 1 año al momento de presentación, y tener mayor grado de dilatación del VI con peor función sistólica.

En pacientes que debutan en ICC el riesgo de morir puede ser tan alto como de 34% a 1 año. Por etiología, el peor pronóstico y menor probabilidad de trasplantarse lo tienen los pacientes con enfermedades musculares. Existe una proporción de 27%-33% de pacientes con normalización de la función ventricular en un período de 3-15 años posdiagnóstico. El riesgo de muerte súbita (MS) es de 2%-3% dentro de los primeros 5 años post diagnóstico, y de hasta 5% tardíamente.¹⁴

Manejo médico

Terapias médicas establecidas

El tratamiento de la MCD se centra en 1.- la dimensión y función del VI, 2.- la vigilancia y el tratamiento de las arritmias y 3.- la reducción de los síntomas congestivos si están presentes. La MCD y la IC sintomáticas con FEVI reducida se tratan siguiendo las directrices actuales de la AHA / American College of Cardiology y la ESC. La terapia dirigida por las pautas incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina, en asociación con bloqueadores beta, antagonistas de la aldosterona y, en casos seleccionados, vasodilatadores. Los medicamentos deben ajustarse a la dosis utilizada en los ensayos clínicos, a menos que estén limitados. Pacientes con MCD en terapia óptima por efectos secundarios. Los

pacientes con bloqueo completo de rama izquierda pueden beneficiarse de la resincronización cardíaca. La mejora de supervivencia con DAI en pacientes con FEVI <35% también es buena. Los pacientes con IC refractaria pueden requerir un establecimiento de terapias avanzadas, incluidos los dispositivos de asistencia del VI o el trasplante cardíaco. Dos medicamentos más nuevos para aquellos que no responden a una terapia médica óptima incluyen el inhibidor del receptor de angiotensina-neprilina (valsartán / sacubitrilo) y el modulador sinoauricular, ivabradina. inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina / bloqueantes de los receptores de angiotensina a receptor de angiotensina-inhibidor de neprilisina en pacientes de clase II a III que no responden al tratamiento médico óptimo o incluso en aquellos que responden al tratamiento óptimo, considerando la evidencia de beneficio superior del receptor de angiotensina-inhibidor de neprilisina sobre el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina / bloqueadores del receptor de angiotensina en términos de mortalidad y morbilidad ^{15,16}

El seguimiento y manejo medico de los pacientes con MCD suele ser un desafio ya que un numero de estos pacientes suelen requeriri terapias invasivas como asistencia circulatoria mecanica y transplante cardiaco con el objetivo de lograr una recuperacion completa, sin embargo no todos los pacientes son candidatos o elegibles a dichas terapias, el manejo medico de la falla cardiaca cronica es la piedra angular en el manejo de esta patologia, estudios de manejo medico de FC son limitados y el manejo suele extrapolarse del utilizado en poblacion adulta. ^{17, 18}

Manejo de ICC

ICC en etapa A: Se incluyen en esta etapa niños en riesgo de desarrollar ICC, como puede ocurrir en pacientes sobrevivientes de cáncer expuestos a terapia cardiotoxic (antraciclinas y/o radioterapia), y en niños con DMD. No existe información disponible que apoye el uso profiláctico de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en niños que recibieron terapia cardiotoxic con función cardíaca normal. ¹⁹

ICC en etapas B y C: El tratamiento médico de pacientes con ICC crónica incluye una combinación de IECA, B-bloqueadores, diuréticos, antagonistas de aldosterona, y digoxina. Se utilizan los IECA como vasodilatadores, para disminuir las postcarga elevada por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La utilidad de estas drogas está ampliamente establecida en adultos (con nivel de evidencia A), que apoya una mejoría en la sobrevida de pacientes con ICC. En niños, aun cuando los escasos estudios son poco concluyentes, el uso de estas drogas (captopril, enalapril) es considerado como de primera línea y se encuentra incorporado en las guías de manejo de ICC (nivel de evidencia B) ²⁰

Los B-bloqueadores antagonizan el efecto deletéreo de la activación simpática crónica sobre el miocardio; carvedilol además por su efecto B-bloqueador tiene propiedades vasodilatadoras. En adultos, el uso de carvedilol ha demostrado mejorar la sobrevida y disminuir la morbilidad en pacientes con ICC avanzada. ²¹

Actualmente se recomienda su incorporación (nivel de evidencia B). En pacientes con signos y síntomas congestivos se utilizan diuréticos, especialmente de asa (furosemida) para alivio sintomático (nivel de evidencia C). El uso de antagonistas de aldosterona está bien establecido en adultos con ICC por disfunción sistólica, tanto por su efecto sobre mortalidad como por sus propiedades antifibróticas y sobre remodelamiento miocárdico. En niños se recomienda incorporar espironolactona en el tratamiento de pacientes con ICC sintomáticos, asociado a IECA y B-bloqueadores (nivel de evidencia C). Históricamente se ha utilizado digoxina en niños con ICC. Su utilidad se basa en los potenciales efectos sobre inotropismo, atenuación de la respuesta neurohormonal, y control de la frecuencia cardíaca en pacientes adultos. En niños sintomáticos se recomienda su uso a dosis bajas (5-8 µg/kg al día) con rango ideal de concentración plasmática de 0,5-0,8 ng/mL (nivel de evidencia C). ²²

Basado en experiencia en adultos, algunos pacientes pediátricos con disfunción sistólica ventricular (FE < 35%), bloqueo completo de rama izquierda, y/o ensanchamiento del intervalo QRS pueden ser candidatos a terapia de resincronización cardíaca (nivel de evidencia B).²³

ICC en etapa D: En esta etapa se encuentran pacientes sintomáticos con ICC refractaria a terapia oral optimizada, que requieren con frecuencia manejo intrahospitalario, incluyendo drogas vasoactivas (en especial milrinona), y en ocasiones ventilación mecánica. En general la hospitalización se debe a descompensación asociada a comorbilidades (infecciones, anemia, problemas en alimentación, alteraciones hidroelectrolíticas), o compromiso del débito cardíaco y/o sobrecarga de volumen. En algunos casos la descompensación frecuente refleja progresión hacia etapa terminal de la enfermedad, en la cual la sobrevida a largo plazo depende de asistencia circulatoria mecánica, o TC. Los dispositivos de soporte circulatorio se utilizan en pacientes con ICC descompensada en los que la terapia médica sola es insuficiente para mantener la perfusión de órganos y sistemas. Tienen el potencial de mejorar las condiciones generales del paciente en la espera de un TC y en muchos casos de revertir el compromiso secundario (falla renal y/o hepática); sin embargo, su beneficio debe contrastarse con el riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas.²⁴

El TC es la terapia de elección en pacientes con ICC terminal refractaria (nivel de evidencia B), y también en algunos pacientes con ICC en etapa C sintomáticos, con arritmias complejas y alto riesgo de muerte súbita, o con hipertensión pulmonar reversible (nivel de evidencia C). La sobrevida a 1 año en niños trasplantados es cercana a 92%, a 5 años 80%, y a 10 años 72%. Esta sobrevida se compara favorablemente con la alta mortalidad reportada en estudios sobre historia natural en niños con MCD, con sobrevida a 1 año de 70% y a 5 años de 58%. Sin embargo, la mortalidad en lista de espera es elevada. Algunos pacientes seleccionados requieren asistencia circulatoria mecánica, en nuestro centro se han colocado dos dispositivos Berlin heart.

Aunque infrecuente, la MCD es la principal forma de MC en Pediatría, y causa importante de ICC. De etiología multifactorial, con predominio idiopático o familiar-genético, se caracteriza por dilatación ventricular y compromiso de la función sistólica. El pronóstico es limitado, con riesgo de fallecer o requerir un TC a 5 años de 40%-50%, siendo factores de menor riesgo la edad menor a 1 año, mayor FA o FE al momento de presentación, y el antecedente de miocarditis. El tratamiento está dirigido a mejorar los síntomas y evitar los cambios hemodinámicos crónicos; En pacientes con ICC avanzada o terminal el tratamiento definitivo es el TC.²⁴

Manejo de las arritmias

El manejo de las arritmias en pacientes con MCD genética sigue las recomendaciones generales para la prevención del síndrome de muerte súbita y la implantación de un DAI basadas en la FEVI reducida (<35%). Sin embargo, existen notables excepciones. En primer lugar, un subconjunto de pacientes con MCD puede presentarse temprano en el curso de la enfermedad con arritmias ventriculares potencialmente mortales (2%) o con arritmias ventriculares frecuentes (30%), que no están relacionadas con la gravedad de la disfunción del Ventrículo izquierdo. Estos pacientes reflejan la gravedad de la disfunción del VI. Los pacientes con MCD/DAVD que presentan síncope, taquicardia ventricular no sostenida y contracciones ventriculares prematuras frecuentes muestran una mayor incidencia de eventos arrítmicos potencialmente mortales (TV sostenida y paro cardíaco) en comparación con los otros pacientes con MCD mientras que no muestran diferencias en el resultado de la IC. La coexistencia de antecedentes familiares de síndrome de muerte súbita (SMS) y el fenotipo arritmogénico de MCD predice un alto riesgo de eventos de muerte súbita. Estos datos recientes sugieren que las arritmias ventriculares deben evaluarse de forma sistemática y cuidadosa con monitorización y que los antecedentes familiares de arritmias ventriculares predicen un mal pronóstico y un mayor riesgo de SMS.

La MCD/DAVD se puede determinar genéticamente y se ha establecido una clara asociación entre el riesgo de SMS y el gen con el gen LMNA. Las guías de la ESC de 2015 para el manejo de

pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de SMS recomiendan un DAI en pacientes con MCD y una mutación de LMNA causante de enfermedad confirmada y factores de riesgo clínicos (taquicardia ventricular no sostenida durante la monitorización ambulatoria del ECG, FEVI 45% , sexo masculino y mutaciones truncadas [Clase IIa; Nivel de evidencia B]).

Asimismo, la Declaración de consenso de expertos de la Heart Rhythm Society / American College of Cardiology / AHA sobre el uso de la terapia con DAI en pacientes hospitalizados destacó el aumento del riesgo de SMS en los portadores de LMNA. Factores de riesgo de SMS identificados en 2 grandes cohortes de portadores de LMNA en Europa y en los Estados Unidos incluyen taquicardia ventricular no sostenida durante la monitorización ambulatoria del ECG, 49 FEVI <45% a 50%, sexo masculino y mutaciones truncadas Kumar et al informaron tasas de arritmias ventriculares potencialmente mortales del 3% al 50%. 7% por año, que es mayor o comparable a otros grupos conocidos de pacientes de alto riesgo, incluidos aquellos con FEVI <25%, DAVD, MCH. La MCD también conlleva un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, aunque se sabe menos sobre el riesgo específico de la miocardiopatía genética. Como tal, se debe considerar la anticoagulación para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en MCD con fibrilación auricular, en particular en presencia de un factor de riesgo adicional para eventos cardioembólicos, como antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio, o ≥ 75 años. ^{25, 26, 27}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Se desconoce la incidencia, epidemiología, así como características clínicas de los pacientes con Miocardiopatías ingresados y en seguimiento en el Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", de igual forma no existen reportes sobre mortalidad y manejo que han recibido este grupo de pacientes.

4. JUSTIFICACIÓN:

Las Miocardiopatías son padecimientos que se presentan con poca frecuencia en la edad pediátrica, sin embargo estas se asocian a falla cardíaca severa, que suele requerir manejo intensivo, asistencia circulatoria mecánica e incluso trasplante cardíaco. En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que hacen referencia a la importancia de la detección oportuna de la disfunción miocárdica y de esta manera realizar un abordaje integral y manejo específico con el fin de evitar un desenlace fatal.

La intención de esta revisión es poner de manifiesto el curso clínico de los pacientes con Miocardiopatía dilatada, así como determinar las principales miocardiopatías que se atienden en esta unidad.

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Objetivo general

Conocer la frecuencia, tipo de Miocardiopatía y manejo establecido en pacientes con Diagnostico de Miocardiopatía Dilatada ingresados y en seguimiento por el servicio de Cardiología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Objetivos específicos

1.- Conocer el seguimiento, manejo y mortalidad de los pacientes con Diagnostico de MCD.

6. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

5. Diseño:

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo.

5.1 Universo de estudio:

Todos los pacientes en seguimiento e ingresados al servicio de Cardiología de 01 de abril de 2010 al 01 abril de 2021 del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con diagnóstico de Miocardiopatía, de estas se revisaran variables demográficas de los pacientes con Diagnóstico de Miocardiopatía Dilatada (MCD).

6. Criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluirán todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de Miocardiopatías.

2) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes en los cuales no se pueda recabar los datos completos del expediente.

Pacientes en los cuales se documente afección cardiovascular o disfunción cardiaca aguda asociada a padecimientos tales como sepsis.

7. Tipo de muestreo:

No probabilístico, consecutivo.

5.3 Tamaño de la muestra

Dado que no se conocen las características de la población, se manejará como estudio piloto con todos los pacientes que ingresaron o en seguimiento por el servicio de Cardiología.

7. CLASIFICACION DE VARIABLES

1.- Diagnostico

Definición: Tipo de miocardiopatía

Escala de medición: numérica, ordinal, Valor 0: MCD (Miocardiopatía Dilatada), 1: MCH (Miocardiopatía hipertrofica), 2: MCNC (Miocardio No Compacto), 3 DAVD (Displasia Arritmogénica de Ventrículo Derecho), 4: MCR (Miocardiopatía Restrictiva)

Variables Demográficas:

a) Edad:

Definición: Edad determinada en meses cumplidos

Escala de medición: numérica, escalar.

b) Sexo:

Definición: Edad determinada en meses cumplidos

Escala de medición: numérica, nominal, Valor 0: masculino 1: femenino

c) Residencia:

Definición: Estado de procedencia

Escala de medición: numérica, ordinal. Valor 1: Aguascalientes, 32: Zacatecas

d) Descenlace

Definición: estado de salud

Escala de medición: numérica, ordinal. 0: vivo, 1: Muerto

e) Estatus

Definición: Precedimiento realizado durante el seguimiento

Escala de medición: Numérica, Valor: 0: ninguno 1: cerclaje pulmonar, 2: Resincronizador, 3: Dispositivo de Asistencia Ventricular (DAV), 4: Transplante Cardíaco (TC), 5: VAD mas TC, 6: TC mas Resincronizador.

8. Análisis de datos:

Análisis estadístico

Se emplea estadística básica y descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Se utiliza software SPSS versión 22.

9. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS:

La investigación se realizó tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones en seres humanos marcadas por la Organización Mundial de la Salud.

Las maniobras diagnósticas y terapéuticas que se utilizaron se consideran de riesgo mínimo y son parte de la rutina del servicio por lo que no se vulneran las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión de 1975, se igual forma se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos.

10. RESULTADOS

De enero de 2010 a enero de 2021 se registraron en ingresos hospitalarios 152 pacientes con diagnóstico de Miocardiopatías, agrupándose de la siguiente manera: Miocardiopatía Dilatada (MCD) 80 pacientes (52.6%), Miocardiopatía hipertrófica 35 pacientes (23%), Miocardiopatía restrictiva 26 pacientes (17.1%), Displasia arritmogénica de Ventrículo Derecho 7 pacientes, 4.6%, Miocardiopatía no compactada 4 pacientes (2.6%), Tabla 1. Dado que el objetivo del estudio fue describir la mortalidad y manejo no médico de los pacientes con miocardiopatía dilatada, se excluyeron 72 pacientes ya que estos contaban con otros tipos de miocardiopatías.

Tabla 1 Miocardiopatías más frecuentes

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
MCD	80	52.6	52.6
MCH	35	23.0	75.7
MCNC	4	2.6	78.3
DAVD	7	4.6	82.9
MCR	26	17.1	100.0
Total	152	100.0	

MCD: Miocardiopatía Dilatada, MCH: Miocardiopatía Hipertrófica, MCNC: Miocardiopatía No Compactada, DAVD: Displasia Arritmogénica de Ventrículo Derecho, MCR: Miocardiopatía Restrictiva.

Del total de pacientes ingresados al estudio (N 152), se excluyeron 72 pacientes, 80 con diagnóstico de MCD de los cuales se describen las siguientes variables demográficas:

Edad, del total de 80 pacientes con MCD la media de edad fue de 118.92 meses (9 años con 10 meses), la edad mínima fue de 16 meses (1 año, 4 meses), la edad máxima fue de 217 meses (18 años). **Tabla 2, Tabla 3.**

**Tabla 2
Edad**

N	80
Media	118.92
Mediana	124.00
Moda	16 ^a
Mínimo	16
Máximo	217

Tabla 3 Edad

	N	Mínimo	Máximo	Media
Edad	80	16	217	118.92
N	80			

Debido a que a nuestra institución es un centro de referencia nacional para trasplante cardiaco, se reciben pacientes de todo el país, a continuación, se muestra la distribución por estados, siendo la mayor población atendida referida de hospitales del Estado de México con un total de 22 pacientes (27.5% del total de la muestra)

Tabla 4. Residencia de los pacientes con MCD

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Aguascalientes	1	1.2	1.2
Baja California Sur	1	1.2	2.5
Chiapas	2	2.5	5.0
CdMx	12	15.0	20.0
Durango	2	2.5	22.5
Estado de Mexico	22	27.5	50.0
Guanajuato	4	5.0	55.0
Guerrero	1	1.2	56.2
Hidalgo	3	3.8	60.0
Jalisco	2	2.5	62.5
Michoacan	1	1.2	63.8
Oaxaca	7	8.8	72.5
Puebla	7	8.8	81.2
Queretaro	1	1.2	82.5
San Luis Potosi	2	2.5	85.0
Tabasco	1	1.2	86.2
Tlaxcala	1	1.2	87.5
Veracruz	9	11.2	98.8
Zacatecas	1	1.2	100.0
Total	80	100.0	

Del total de pacientes con MCD, el 52.5% fueron del sexo masculino y 47.5% femenino, 42 y 38 pacientes respectivamente del total de la muestra.

Tabla 7. Genero

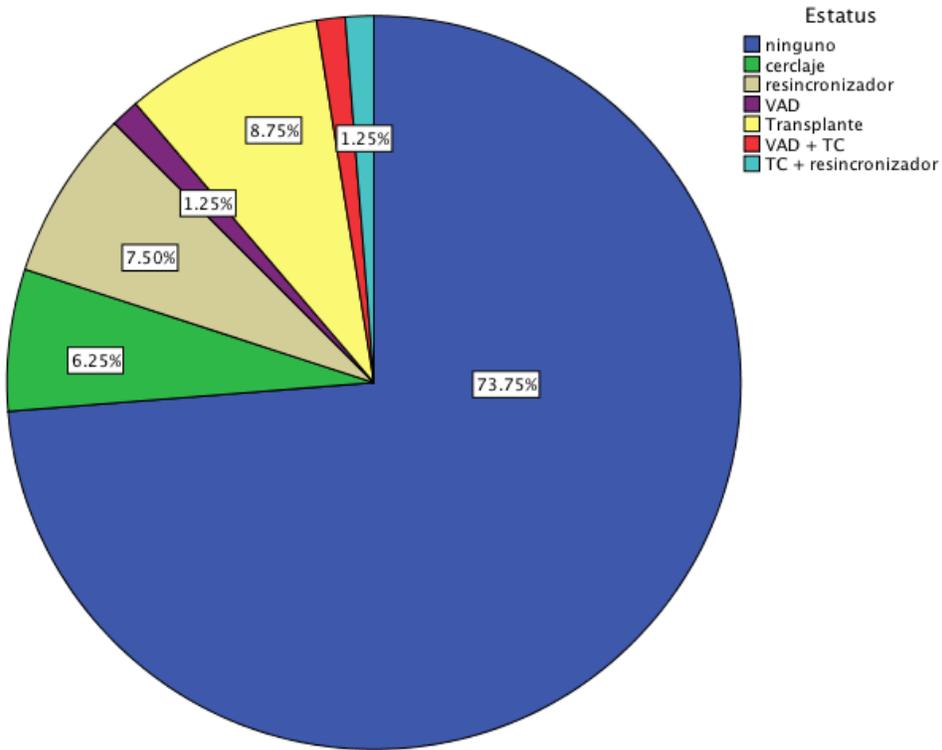
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Masculino	42	52.5	52.5
Femenino	38	47.5	100.0
Total	80	100.0	

El manejo que se estableció en el grupo de pacientes con MCD además del manejo médico para falla cardiaca que consistió en el uso de IECA, Bloqueador Beta y Diuréticos fue el siguiente: 5 pacientes se llevaron a cerclaje de la arteria pulmonar con el objetivo de disminuir el flujo sanguíneo hacia el lecho pulmonar y de esta manera mejorar la clase funcional de los pacientes, 6 pacientes se les colocó Re sincronizador ya que además de la falla cardiaca avanzada contaban con algún tipo de bloqueo auriculo-ventricular y/o de rama del haz de His, En 2 pacientes se colocó dispositivo de asistencia circulatoria mecánica de los cuales solo uno de ellos fue llevado a trasplante cardiaco. 7 pacientes fueron llevados a trasplante cardiaco y 59 pacientes se les ofreció solo manejo médico.

Tabla 6. Estatus

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Solo Manejo Médico	59	73.8	73.8
Cerclaje	5	6.2	80.0
Resincronizador	6	7.5	87.5
VAD	1	1.2	88.8
Transplante	7	8.8	97.5
VAD + TC	1	1.2	98.8
TC + Resincronizador	1	1.2	100.0
Total	80	100.0	

Gráfica 1



Manejo establecido en pacientes con MCD

La mortalidad reportada en nuestro estudio fue de 66.2%, con un total de 53 pacientes de una muestra de 80. **Tabla 5**

Tabla 5. Desenlace

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Vivo	27	33.8	33.8
Muerto	53	66.2	100.0
Total	80	100.0	

La mortalidad por genero se reporto de la siguiente manera: N 80, 42 del sexo masculino fallecieron 29 que representa el 69.1%, del sexo femenino se reportaron 38 pacientes de los cuales fallecieron 24 que representa el 63.2%, siendo la mortalidad ligeramente mayor en los pacientes del sexo masculino. **Tabla 9.**

Tabla 9. Genero y Mortalidad

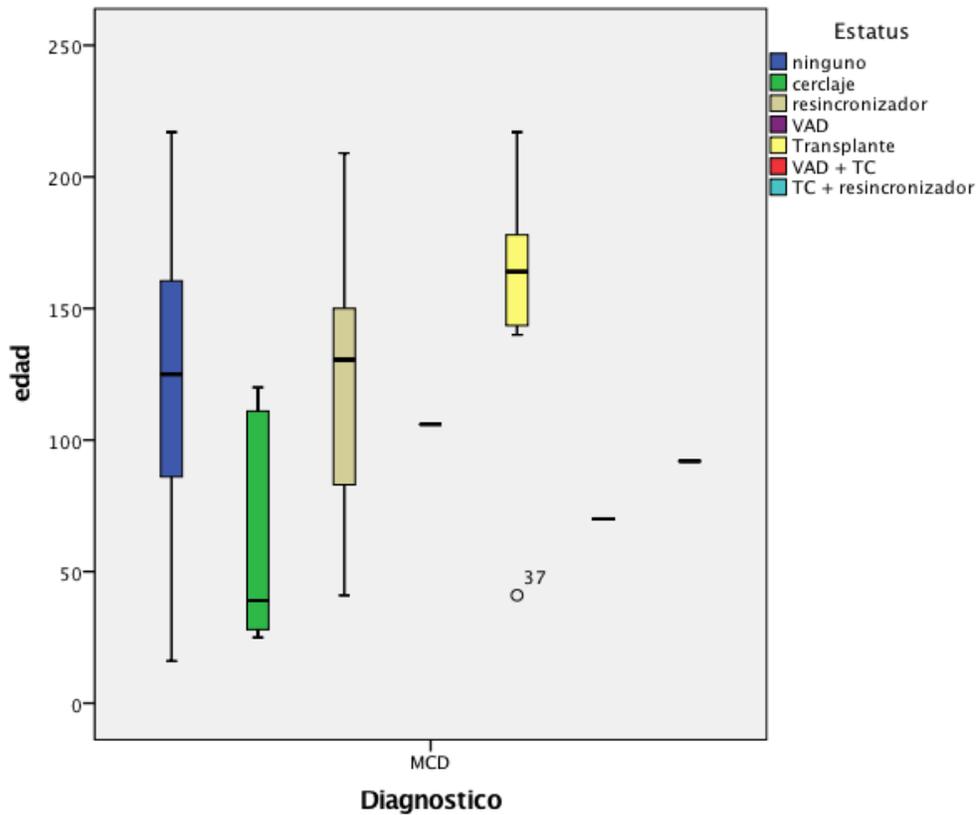
		Desenlace		
		Vivo	Muerto	Total
Sexo	Masculino	13 (30.9%)	29 (69.1%)	42 (100%)
	Femenino	14 (36.8%)	24 (63.2%)	38 (100%)
Total		27 (100%)	53 (100%)	80 (100%)

En cuanto a las intervenciones el 73.7% se les ofrecio unicamente manejo médico (59 pacientes) de los cuales se reporto una mortalidad del 62.8%, los pacientes que se realizo cerclaje de la arteria pulmonar se reporto una mortalidad del 80%, el grupo de pacientes a los cuales se les implanto un resincronizador se reporto una mortalidad del 83.4% (4 pacientes), solo en dos pacientes se implanto dispositivo de asitencia ventricular en modalidad biventricular (EXCOR) de los cuales uno de ellos se llevó a transplante cardiaco, finalmente ambos pacientes fallecieron. Del total de la cohorte solo fueron llevado a transplante cardiaco 7 pacientes de los cuales fallecieron 4 (57.2%)

Tabla 8. Estatus y Desenlace

		Desenlace		
		Vivo	Muerto	Total
Estatus	Manejo Médico	22 (37.2 %)	37 (62.8%)	59 (73.7%)
	Cerclaje	1 (20%)	4 (80%)	5 (6.25%)
	Resincronizador	1 (16.6%)	5 (83.4%)	6 (7.5%)
	VAD	0 (0%)	1 (100%)	1 (1.25%)
	Transplante	3 (42.8%)	4 (57.2%)	7 (8.75%)
	VAD + TC	0 (0%)	1 (100%)	1 (1.25%)
	TC + Resincronizador	0 (0%)	1 (100%)	1 (1.25%)
Total		27 (33.7)	53 (66.3%)	80 (100%)

VAD: Dispositivo de asistencia ventricular, TC: Trasplante Cardíaco



11. DISCUSION

Al igual que lo reportado en la literatura a nivel mundial las MC mas frecuentes que llevan seguimiento en nuestra unidad son MCD y MCH con un 52% y 23% respectivamente del total de casos reportados en el presente estudio, contrario a lo reportado en estudios epidemiológicos, la mortalidad en nuestro medio es mucho mayor centros de Europa y estados unidos reportan una mortalidad entre el 25 y 30% a cinco años posteriores al diagnostico, la mortalidad reportada en nuestro centro es del 66.2%, lo cual contrasta notablemente con lo reportado en centros especializados de falla cardiaca, en cuanto a la edad en nuestro centro se atiende población pediátrica de 1 día a 18 años de edad, sin embargo correlacionar edad con mortalidad no fue uno de los objetivos del presente estudio y quedara como objeto de investigación en el futuro, el mayor numero de pacientes atendidos son originarios de Edo Mex, CdMx, Oaxaca, Puebla y Veracruz.

En cuanto al manejo establecido para los pacientes con miocardiopatía Dilatada el 73.9% recibió solo manejo médico al igual que lo reportado por Kirck et al²⁰ este fue a base de furosemide, espirolactona, IECA y bloqueador beta, lo cual es el manejo establecido en las guías internacionales, en un numero pequeño de pacientes, estos recibieron terapia adjunta con digoxina.

Existen estudios como el de Dietmar et al el cual reporta recuperación funcional del 50% en pacientes con MCD en los cuales se les realizo bandaje de la arteria pulmonar (BAP), sin embargo, en el presente estudio el 6.25% de la cohorte recibieron BAP con resultados contradictorios a lo reportado solo 1 paciente de los 5 que recibieron BAP sobrevivió y actualmente se encuentra en clase funcional 1, por lo tanto, la mortalidad en este grupo de pacientes en nuestro estudio es del 80%.

El 7.5% de la cohorte se implanto marcapasos/resincronizador, las guías de manejo en falla cardiaca recomiendan la implantación de DAI/marcapasos en pacientes con FEVI reducida (<35%, antecedente de taquicardia ventricular no sostenida durante episodios de monitorización) la mortalidad en este grupo de pacientes en nuestro estudio es del 83.4%, actualmente solo 1 paciente de este grupo continua seguimiento por el servicio de cardiología.

En cuanto al establecimiento de asistencia circulatoria mecánica como puente a trasplante cardiaco 2.5% de la cohorte se implanto dispositivo EXCOR biventricular uno de ellos llevo a TC, finalmente ambos pacientes fallecieron, por lo que la mortalidad en este grupo de pacientes es del 100%.

Jaquis et al reportaron una sobrevida en centros especializados de falla cardíaca y trasplante cardiaco en pacientes con TC del 90% a 5 años y 80% a 10 años²⁴. En nuestra cohorte 8 pacientes llegaron a TC de los cuales actualmente en seguimiento se encuentran solo 3 y los 5 restantes fallecieron. La sobrevida en pacientes con TC en nuestro centro es del 37.5 a 10 años, muy por debajo de lo reportado a nivel mundial.

Debido a que nuestro centro no cuenta actualmente con un departamento de falla cardiaca, asistencia circulatoria mecánica y seguimiento del paciente trasplantado de corazón, los números en cuanto a sobrevida son muy por debajo de lo reportado a nivel global, por que seria deseable contar con dichos recursos para mejorar los resultados a largo plazo en este grupo de pacientes.

12. CONCLUSIONES

Aunque infrecuente, la MCD es la principal forma de MC en Pediatría, y causa importante de ICC. De etiología multifactorial, con predominio idiopático o familiar-genético, se caracteriza por dilatación ventricular y compromiso de la función sistólica. El pronóstico es limitado, con riesgo de fallecer o requerir un TC a 5 años de 40%-50%, siendo factores de menor riesgo la edad menor a 1 año, menor FE al momento de presentación, y el antecedente de miocarditis. El tratamiento está dirigido a aliviar los síntomas y evitar los cambios hemodinámicos crónicos; el manejo clínico se basa en información proveniente de estudios en adultos. En pacientes con ICC avanzada o terminal el tratamiento definitivo es el TC.

1. Dentro de las MC la MCD es la etiología mas frecuente atendida en nuestro centro
2. Contrario a lo reportado, el cerclaje de la arteria pulmonar no mejora la sobrevida pero si la funcion en el grupo de pacientes con MCD.
3. La mortaliad por MCD en nuestro centro es superior a la reportada a nivel mundial
4. La mortalidad en el grupo de pacientes con TC es mas alta que la reportada a nivel mundial.
5. En nuestro centro la incidencia de MCR y MCH es ligeramente mayor a la reportada a nivel global, probablemente por ser una unidad especilizada en enfermedades lisosomales que suelen acompañarse de este tipo de MC

13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dado que se trata de un estudio piloto, en el cual se determina la frecuencia de las principales miocardiopatías atendidas en nuestra unidad, abre las puertas a futuras investigaciones sobre parámetros ecocardiográficos y su relación con mortalidad en este grupo de pacientes.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2020						2021					
	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	
a) Recuperación y selección de la bibliografía	x	x										
b) Elaboración del protocolo			X	x	x							
c) Planteamiento operativo, estudios piloto y estandarización de técnicas de recolección de información						x	X	x				
d) Análisis de Resultados									x			
e) Escritura de tesis e informes										x		
f) Otras actividades como solicitud de análisis específicos												x

15. BIBLIOGRAFIA

1. Circ Res. 2017 September 15; 121(7): 855–873.
2. Yokogoshi H, Ashida K. Comparison between the metabolic effects of tryptophan and histidine deficiencies in the rat. *J Nutr.* 1975; 105:550–6.
3. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Card Fail.* 2015; 21:877–84.
4. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;121:855-73.
5. Matsuura H, Ichida F, Saji T, Ogawa S, Waki K, Kaneko M, Tahara M, Soga T, Ono Y, Yasukochi S. Clinical Features of Acute and Fulminant Myocarditis in Children- 2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. *Circ J.* 2016; 80:2362–2368.
6. Rev. chil. pediatr. vol.91 no.6 Santiago dic. 2020 Epub 08-Oct-2020
7. Lipschultz SE, Diamond MB, Franco VI, et al. Managing chemotherapy-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancers. *Paediatr Drugs* 2014;16:373-89.
8. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011;364:1643-56.
9. Kantor PF, Abraham JR, Dipchand AI, Benson LN, Redington AN. The Impact of Changing Medical Therapy on Transplantation-Free Survival in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1377–1384.
10. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65:2302–10.
11. Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, Thiene G, Tsatsopoulou A, Protonotarios N, McKenna WJ, Calkins H, Saffitz JE. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular 63. cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2009;360:1075–1084.
12. Asimaki A, Protonotarios A, James CA, Chelko SP, Tichnell C, Murray B, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, te Riele A, Kléber AG, Judge DP, Calkins H, Saffitz JE. Characterizing the molecular pathology of arrhythmogenic cardiomyopathy in patient buccal mucosa cells. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:e003688.
13. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA; Heart Failure Society of America. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail.* 2009;15:83–97.
14. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation.* 2011; 124:814–23.
15. Jessup M, Marwick TH, Ponikowski P, Voors AA, Yancy CW. 2016 ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update - what is new and why is it important? *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:623–628.

16. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J; EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369:1395–1405.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371:993–1004.
18. Hsu DT, Shaddy R. Advantages, disadvantages and alternatives to using adult heart failure clinical trials to guide pediatric heart failure therapy. *Prog Pediatr Cardiol*. 2016
19. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371:993–1004.
20. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal D, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:888-909.
21. Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001;138:505-11
22. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-8.
23. Motonga KS, Dubin AM. Cardiac resynchronization therapy for pediatric patients with heart failure and congenital heart disease: A reappraisal of results. *Circulation* 2014;129:1879-91
24. Jaqiss RD, Bronicki RA. An overview of mechanical circulatory support in children. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14 (Suppl.1):S3-S6
25. Losurdo P, Stolfo D, Merlo M, Barbati G, Gobbo M, Gigli M, Ramani R, Pinamonti B, Zecchin M, Finocchiaro G, Mestroni L, Sinagra G. Early arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *JACC Clin EP*. 2016;2:535–543.
26. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
27. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Circulation*. 2014;130:94–125.